Machine Translated by Google

Freiberg et al. Pædiatrisk reumatologi (2025) 23:52 https://
doi.org/10.1186/s12969-025-01093-4

FORSKNING Åben adgang

Undersøgelse af sammenhængen mellem SARS-CoV-2-infektion, COVID-19-vaccination og autoimmune sygdomme i en pædiatrisk population: en omfattende analyse

Cynthia Freiberg1* Arad Dotan2,3, Dana Arnheim2,3 og Yonatan Butbul Aviel4

Abstrakt

Baggrund Under COVID-19-pandemien var der rapporter om en øget sammenhæng mellem COVID-19 og forskellige autoimmune sygdomme (AID) hos voksne. Dette studie har til formål at undersøge forekomsten af AID'er hos børn før og under pandemien og udforske potentielle sammenhænge med SARS-CoV-2-vaccination.

Metoder Vi analyserede 493.705 anonymiserede patientjournaler fra Maccabi Healthcare Services, Israels næststørste sundhedsudbyder, for at undersøge AID-incidensen i perioden 2014-2022. Undersøgelsesperioden var opdelt i tre faser: to præpandemiske faser af samme varighed (A og B) og en pandemifase (C).

Resultater Ud af 4.596 (0,9%) patienter diagnosticeret med AID i kohorten var incidensraterne 0,9% for gruppe A (2014–2016), 1,0 % for Gruppe B (2017-2019) og 0,9 % for Gruppe C (2020-2022) (p=0,13). Logistisk regression viste ingen signifikante forskelle i den samlede forekomst af autoimmune sygdomme mellem perioderne før COVID og COVID. Det er værd at bemærke, at specifikke tilstande som cøliaki viste reduceret forekomst i Gruppe A (OR 0,8309, p=0,0071), mens gigt var signifikant mere almindelig i Gruppe A og B. Derudover var COVID-19-diagnosen ikke signifikant forbundet med øget risiko for autoimmune sygdomme (HR 1,092, p=0,491); dog var modtagelse af mindst én COVID-vaccine forbundet med højere risiko (HR 1,2323, p=0,0033).

Konklusion Vores resultater tyder på, at den samlede forekomst af nye autoimmune sygdomme hos børn forblev relativt stabil under COVID-19-pandemien. Undersøgelsen indikerer en potentiel sammenhæng mellem COVID-19-vaccination og en øget risiko for at udvikle autoimmune sygdomme, hvilket nødvendiggør yderligere forskning for at belyse de langsigtede virkninger i den pædiatriske population.

Nøgleord COVID-19-infektion, COVID1-19-vaccination, Autoimmune sygdomme, Pædiatrisk reumatologi, Epidemiologi

*Korrespondance:
Cynthia Freiberg
cynthia.marciano@mail.huji.ac.il
[1] Maccabi Sundhedspleje, Tel Aviv, Israel
[2] Det Medicinske Fakultet, Tel Aviv Universitet, Ramat Aviv,
[3] Israel Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Ramat Gan, Israel
[4] Pædiatrisk Afdeling og Pædiatrisk Reumatologisk Tjeneste, Rambam Sundhedscampus, Ruth Børnehospital, Haifa, Israel

© Forfatteren(e) 2025. **Open Access** Denne artikel er licenseret under en Creative Commons Navngivelse-IkkeKommerciel-IngenBearbejdelser 4.0 International Licens, som tillader enhver ikke-kommerciel brug, deling, distribution og reproduktion i ethvert medie eller format, så længe du giver passende kredit til den/de oprindelige forfatter(e) og kilden, giver et link til Creative Commons-licensen og angiver, om du har ændret det licenserede materiale. Du har ikke tilladelse under denne licens til at dele bearbejdet materiale afledt af denne artikel eller dele af den. Billederne eller andet tredjepartsmateriale i denne artikel er inkluderet i artiklens Creative Commons-licens, medmindre andet er angivet i en kreditlinje til materialet. Hvis materiale ikke er inkluderet i artiklens Creative Commons-licens, og din tilsigtede brug ikke er tilladt i henhold til lovbestemmelse eller overstiger den tilladte brug, skal du indhente tilladelse direkte fra indehaveren af ophavsretten. For at se en kopi af denne licens, besøg http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/.

Machine Translated by Google

Indledning

COVID-19-pandemien, der officielt blev erklæret af Verdenssundhedsorganisationen (WHO) i begyndelsen af 2020 og forårsaget af SARS-CoV-2-virussen, havde en dybtgående indvirkning på menneskers sundhed verden over [1]. Mens børn generelt oplever en mildere form for sygdom sammenlignet med voksne, er de fortsat i risiko for alvorlige tilstande såsom multisysteminflammatorisk syndrom (MIS-C) og andre komplikationer som følge af COVID-19-infektion [2].

Patofysiologien ved autoimmune sygdomme er kompleks. Selvom den ikke er fuldt ud forstået, involverer patofysiologien ved autoimmune sygdomme et samspil mellem genetiske og miljømæssige faktorer. Virusinfektioner er velkendte bidragydere til autoimmune sygdomme, hvor hepatitis C, hepatitis B, chikungunya, parvovirus B19 og herpesvirus er identificeret som potentielle årsager [3, 4]. De igangværende udfordringer relateret til COVID-19-pandemien, hvor millioner blev inficeret med SARS-CoV-2-virussen, understreger vigtigheden af denne forskning. I denne sammenhæng er der fremsat flere hypoteser vedrørende de mekanismer, hvorved SARS-CoV-2-infektion kan udløse autoimmune reaktioner, herunder molekylær mimikri, aktivering af tilskuere og epitopspredning [5-7]. Derudover er der blevet påvist autoantistoffer hos patienter med COVID-19 [8].

Et bredt spektrum af autoimmune fænomener er blevet rapporteret i vid udstrækning som komplikationer af COVID-19 [9, 10]. For eksempel er MIS-C en sjælden, men alvorlig tilstand, der kan udvikle sig hos børn uger efter, at de er blevet smittet med COVID-19. Patogenesen af MIS-C forbliver gådefuld med en formodet forbindelse til postinfektiøs immunforstyrrelse, potentielt involverende en cytokinstorm. MIS-C, der oprindeligt blev forvekslet med Kawasakis syndrom, er siden blevet etableret som en separat enhed specifikt forbundet med COVID-19 [11].

Voksende beviser tyder på en stigning i nye autoimmune sygdomme hos voksne efter COVID-19-infektion, herunder tilstande som Guillain-Barré syndrom, systemisk lupus erythematosus, gigt, psoriasis, type 1-diabetes og vaskulitis [12-14]. Den samlede risiko for autoimmune sygdomme efter COVID-19-infektion hos børn er dog ikke blevet grundigt undersøgt.

For at afhjælpe dette hul udførte vi et retrospektivt studie med storskaladata for at bestemme, om forekomsten af nyopståede autoimmune sygdomme i den pædiatriske befolkning har ændret sig siden COVID-19-pandemien.

Derudover har COVID-19-vacciner reduceret spredningen af pandemien betydeligt [15], men igangværende forskning undersøger potentielle langsigtede bivirkninger. Nylige undersøgelser har fremhævet bekymringer om fremkomsten af nye autoimmune sygdomme efter COVID-19-vaccinationer, herunder autoimmun glomerulonefritis, autoimmune reumatiske sygdomme og autoimmun hepatitis [16]. Dette studie har også til formål at undersøge en potentiel sammenhæng mellem SARS-CoV-2-vaccination hos børn og udviklingen af nye autoimmune sygdomme.

Patienter og metoder

Dette var et retrospektivt og populationsbaseret kohortestudie baseret på anonymiserede data fra elektroniske patientjournaler i Maccabi Healthcare Services (MHS) centraliserede computerdatabase. MHS, Israels næststørste sundhedsorganisation, betjener cirka 2,6 millioner forsikrede patienter og tilbyder adgang til elektroniske patientjournaler på tværs af sit omfattende sundhedsnetværk, herunder diagnoser, medicin, laboratorieresultater og indlæggelsesdata. MHS har sporet COVID-19-resultater siden 23. februar 2020, hvor det første positive tilfælde i Israel blev opdaget den 27. februar 2020 [17]. MHS registrerede data for alle patienter vaccineret med COVID-19-vaccine, så snart vaccinen var tilgængelig. I dette studie undersøgte vi en kohorte på 493.705 forsikrede patienter.

Forskningen blev iværksat, og data blev indhentet efter at have opnået godkendelse fra Institutional Review Board (IRB) (0103-23-MHS).

I første omgang undersøgte vi tendenser i nye diagnoser af udvalgte autoimmune sygdomme på tværs af tre på hinanden følgende 3-årsperioder. Periode A og B, der repræsenterer perioderne før COVID-19-pandemien, strakte sig henholdsvis fra begyndelsen af 2014 til slutningen af 2016 og fra begyndelsen af 2017 til slutningen af 2019. Periode C, der omfatter COVID-19-pandemien, strakte sig fra begyndelsen af 2020 til slutningen af 2022. Perioden før COVID-19 blev opdelt i to delperioder for at vurdere, om forekomsten af autoimmune sygdomme var steget over tid, uafhængigt af COVID-19-infektion.

Med udgangspunkt i tidligere forskning, der tyder på en sammenhæng mellem COVID-19-infektion og debut eller forværring af visse autoimmune sygdomme, har vi udarbejdet en liste over diagnoser, der er undersøgt i dette studie, sygdomme, vi anså for at være relevante for den pædiatriske population (Tabel 1).

Vi evaluerede forekomsten af nydiagnosticerede autoimmune sygdomme på tværs af tre tilfældigt udvalgte grupper (AC) af samme størrelse og matchet med hensyn til alder, køn og social status. Inkluderet var personer, der ikke var dokumenteret havende nogen af de autoimmune sygdomme, der blev undersøgt, før studiets start. Deltagernes alder varierede fra 1 til 21 år ved starten af hver studieperiode. Vi identificerede diagnoser af de undersøgte sygdomme i MHS-databasen ved hjælp af ICD-9 [18] -koder og Maccabi Health Services-specifikke koder for at fange alle sygdomsundertyper.

Efterfølgende fokuserede vi på COVID-19-pandemien for at undersøge forekomsten af autoimmune sygdomme blandt patienter med tegn på COVID-9.

Machine Translated by Google

Tabel 1 Demografiske data stratificeret efter grupper

Karakteristisk	Samlet set, N= **493.705**	**2020–2022 (Gruppe C),** N= **166.480**	**2014–2016 (Gruppe A),** N= **162.650**	**2017–2019 (Gruppe B),** N= **164.575**	P-værdi
Autoimmun sygdom	4.596 (0,9%)	1.503 (0,9%)	1.499 (0,9%)	1.594 (1,0%)	0,13
Køn					0,3
Kvinde	242.366 (49%)	82.001 (49%)	79.569 (49%)	80.796 (49%)	
Han	251.053 (51%)	84.479 (51%)	82.909 (51%)	83.665 (51%)	
Alder, år					0,5
Gennemsnit (SD)	10,6 (5,3)	10,6 (5,3)	10,6 (5,3)	10,6 (5,3)	
Median (IQR)	11,0 (6,0, 15,0)	11,0 (6,0, 15,0)	11,0 (6,0, 15,0)	11,0 (6,0, 15,0)	
Alderskategori, år					0,8
< 5	111.420 (23%)	37.513 (23%)	36.816 (23%)	37.091 (23%)	
6 til 10	129.333 (26%)	43.527 (26%)	42.641 (26%)	43.165 (26%)	
11 til 15	136.096 (28%)	46.101 (28%)	44.743 (28%)	45.252 (28%)	
> 15	116.570 (24%)	39.339 (24%)	38.278 (24%)	38.953 (24%)	
Sektor					< 0,0001
jødisk	123.145 (25%)	44.703 (27%)	39.570 (24%)	38.872 (24%)	
Ikke kendt	319.370 (65%)	105.276 (63%)	105.159 (65%)	108.635 (66%)	
Araber	51.204 (10%)	16.501 (9,9%)	17.749 (11%)	16.954 (10%)	
Ukendt	286	0	172	114	
SES					< 0,0001
Gennemsnit (SD)	6 (2)	6 (2)	6 (2)	6 (2)	
Median (IQR)	6 (4, 8)	6 (4, 8)	6 (4, 8)	6 (4, 8)	
Ukendt	286	0	172	114	
SES-kategori					< 0,0001
1 til 3	85.456 (17%)	29.810 (18%)	28.407 (17%)	27.239 (17%)	
4 til 7	251.168 (51%)	84.621 (51%)	81.941 (50%)	84.606 (51%)	
8 til 10	156.795 (32%)	52.049 (31%)	52.130 (32%)	52.616 (32%)	
Ukendt	286	0	172	114	

Gruppe A (første periode før pandemien): 2014-2016, Gruppe B (anden periode før pandemien): 2017-2019, Gruppe C (COVID-19-pandemiperiode): 2020-2022
Forkortelser: SES Socioøkonomisk status

infektion før eller efter vaccination. I begyndelsen af pandemien i starten af 2020'erne var pålideligheden af COVID-19-tilfældedata stærk, da MHS registrerede alle polymerasekædereaktions (PCR)-test udført på dets forsikrede patienter. På det tidspunkt var andre testmetoder til at detektere COVID-19 endnu ikke tilgængelige, hvilket gjorde PCR til det primære værktøj til caseevaluering. I den senere fase af pandemien (fra juli 2021) blev data om infektioner imidlertid mindre pålidelige på grund af afhængighed af selvrapporteret antigentestning. I betragtning af den faldende nøjagtighed af COVID-19-infektionsrapporter efter ændringen i testpolitikken begrænsede vi denne del af vores undersøgelse til perioden fra januar 2020 til juni 2021.

Vi indsamlede oplysninger om COVID-19-vaccinationsstatus, herunder antallet af administrerede doser, og beregnede derefter forekomsten af nye autoimmune sygdomsdiagnoser i forhold til vaccinationsstatus.

Israels COVID-19-vaccinationsprogram blev udrullet i faser.

Det begyndte med personer på 16 år og derover i december 2020 og blev udvidet til 12-årige i juni 2021 og 5-årige i november 2021 og endelig til spædbørn i juni 2022, som rapporteret på det israelske sundhedsministeriums COVID-19-dashboard [19].

Statistisk analyse

Deskriptiv statistik

Studiepopulationens baselinekarakteristika blev omfattende opsummeret ved hjælp af beskrivende statistik. Kontinuerlige variabler blev vurderet for normalitet, mens dem, der overholdt en normalfordeling, blev beskrevet ved hjælp af middelværdier og standardafvigelser (SD'er).

Variabler med ikke-normale fordelinger blev karakteriseret ved hjælp af medianer og interkvartilintervaller (IQR'er).
Til univariate analyser blev t-test anvendt på normalfordelte variabler, og Mann-Whitney U-testen blev anvendt for variabler, der ikke opfyldte normalitetskriterierne.
Kategoriske variabler blev rapporteret som hyppigheder og procenter, og associationer blev analyseret ved hjælp af Chi-kvadrat-testen. I vores analyser kategoriserede vi alder og socioøkonomisk status (SES) i definerede intervaller - alder

Machine Translated by Google

i fire grupper: 1-5, 6-10, 11-15 og over 15 år; SES i tre grupper: 1-3, 4-7 og 8-10 – fordi virkningerne af disse variabler på resultatet, diagnosen af AI-sygdom, ikke var lineære.

Logistisk regressionsanalyse

Logistiske regressionsanalyser blev udført for at evaluere virkningen af forskellige faktorer på den samlede risiko for at udvikle autoimmune sygdomme samt risikoen forbundet med hver specifik diagnose. I den samlede analyse blev der foretaget justeringer for køn, social- og økonomigruppe og aldersgruppe. Modellerne producerede justerede odds ratioer (OR'er) med 95% konfidensintervaller (CI'er) for hver prædiktor.

Resultaterne blev stratificeret og præsenteret i to separate skovplot: det ene sammenlignede oddsene for at udvikle en autoimmun sygdom i Gruppe A versus Gruppe C, og det andet sammenlignede Gruppe B versus Gruppe C. For analyser specifikke for hver diagnose var de første forsøg på at justere for alder og social- og sundhedsstatus mislykkede på grund af den lave hyppighed af autoimmune sygdomshændelser. Derfor var justeringerne begrænset til kun køn, hvilket sikrede estimaternes stabilitet og pålidelighed. Ved at begrænse antallet af kovariater undgik vi overtilpasning og reduceret variabilitet i estimaterne, hvilket er afgørende, når man har at gøre med sjældne begivenheder.

Cox proportional hazards regressionsanalyse

Cox proportional hazards regressionsmodel blev brugt til at vurdere risikoen for udvikling af autoimmune sygdomme. Vi udførte en 1:10 eksakt case-control matching baseret på socioøkonomiske variabler, såsom alder og køn, specifikt inden for Gruppe C. Denne gruppe bestod af personer diagnosticeret med autoimmune sygdomme og deres matchede kontrolpersoner uden disse tilstande. Analysen dækkede perioden fra 1. januar 2020 til 31. december 2022.

Nøglekovariater inkluderet i modellen var enhver tidligere COVID-19-diagnose frem til 1. juli 2021. Vaccinationsstatus blev kun taget i betragtning, hvis den fandt sted inden for opfølgningsperioden; vaccinationer administreret efter debut af en autoimmun sygdom eller uden for opfølgningsperioden blev ekskluderet fra analysen. Modeljusteringerne gav hazard ratioer (HR'er) med 95% CI'er.

Statistisk signifikans og anvendt software

Statistisk signifikans blev fastsat ved et tosidet alfaniveau på 0,05, hvor p-værdier under denne tærskel angiver statistisk signifikante forskelle. Alle statistiske analyser blev udført ved hjælp af R, version 4.2.0 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Østrig) og RStudio, version 2020 (RStudio Team, Boston, MA, USA).

Patient- og offentlighedsinddragelse

Patienter og/eller offentligheden var ikke involveret i design, udførelse, rapportering eller formidlingsplaner for denne forskning.

Erklæring fra den institutionelle bedømmelseskomité

Dette studie blev godkendt af MHS Institutional Review Board, godkendelsesnummer MHS-0103-23.

Resultater

Studiet involverede i alt 493.705 patienter, og demografiske data for hele gruppen er vist i tabel 1. Hele kohorten blev opdelt i tre grupper baseret på 3-års intervaller: Gruppe A (2014-2016), Gruppe B (2017-2019) og Gruppe C (2020-2022). Gruppe A bestod af 162.650 patienter, Gruppe B 164.575 patienter og Gruppe C 166.480 patienter. Patienterne i hver gruppe blev matchet med hensyn til alder, køn og socioøkonomisk status i begyndelsen af hver periode. På tværs af hele kohorten blev 4.596 (0,9%) patienter diagnosticeret med en autoimmun sygdom. Stratificeret efter tidsperiode havde 1.499 (0,9%) patienter i Gruppe A, 1.594 (1,0%) patienter i Gruppe B og 1.503 (0,9%) patienter i Gruppe C en dokumenteret autoimmun sygdom (p = 0,13) (Tabel 2).

Den detaljerede fordeling af prævalensen af autoimmune sygdomme, herunder det nøjagtige antal tilfælde og tilsvarende procentdele for hver gruppe, er skitseret i tabel 2.

Resultaterne af den multivariable logistiske regressionsanalyse, justeret for køn, alder og social- og sundhedsstatus, med gruppe C som referencekategori, viste, at gruppe A (OR 1,0192, 95 % CI 0,9485-1,0952, p = 0,6036) og gruppe B (OR 1,0689, 95 % CI 0,9958-1,1474, p = 0,0651) ikke viste statistisk signifikante forskelle i oddsene for at udvikle en autoimmun sygdom sammenlignet med gruppe C (tabel 3).

En række logistiske regressionsanalyser udført separat for hver autoimmun sygdom, med justeringer for køn, viste, at cøliaki var signifikant mindre tilbøjelig til at forekomme i Gruppe A sammenlignet med referencegruppen, Gruppe C (OR 0,8309, 95% CI 0,7261-0,9508, p = 0,0071). Gigt viste en signifikant øget sandsynlighed i både Gruppe A (OR 1,2438, 95% CI 1,0452-1,4458, p = 0,0045) og Gruppe B (OR 1,2154, 95% CI 1,0452-1,4134, p = 0,0113) sammenlignet med Gruppe C. Psoriasis var mere tilbøjelig til at forekomme i Gruppe A (OR 1,4112, 95% CI 1,0051-1,9625, p = 0,0406) i forhold til Gruppe C. Raynauds syndrom var signifikant mindre tilbøjelig til at forekomme i Gruppe A sammenlignet med Gruppe C (OR 0,7199, 95% CI 0,5255-0,9863, p = 0,0407). Endelig havde IGA-vaskulitis en signifikant højere sandsynlighed for at forekomme i Gruppe B sammenlignet med Gruppe C (OR 1,5432, 95 % CI 1,1718–2,0394, p = 0,002). Alle andre autoimmune sygdomme

Machine Translated by Google

Tabel 2 Navne på de vurderede autoimmune sygdomme og deres incidensrater i perioderne AC

Karakteristisk	Samlet AID, N= 4.591	2020–2022 (Gruppe C), N= 1.502	2014–2016 (Gruppe A), N= 1.497	2017–2019 (Gruppe B), N= 1.592
Ankyloserende spondylitis	82 (1,8%)	22 (1,5%)	28 (1,9%)	32 (2,0%)
APLA-syndrom	342 (7,4%)	117 (7,8%)	121 (8,1%)	104 (6,5%)
Artritis	1.056 (23%)	310 (21%)	375 (23%)	371 (23%)
Bechets sygdom	23 (0,5%)	5 (0,3%)	11 (0,7%)	7 (0,4%)
Cøliaki	1.305 (28%)	474 (32%)	524 (32%)	307 (19%)
Juvenil dermatomyositis, polymyositis	5 (0,1%)	1 (< 0,1%)	1 (< 0,1%)	3 (0,2%)
Diabetes mellitus type 1	267 (5,8%)	63 (6,1%)	92 (5,8%)	112 (6,8%)
Familiær middelhavsfeber	19 (0,4%)	6 (0,4%)	5 (0,3%)	8 (0,5%)
Guillain-barre syndrom	28 (0,6%)	7 (0,5%)	14 (0,9%)	7 (0,4%)
IgA-vaskulitis	305 (6,6%)	84 (6,6%)	93 (6,8%)	128 (8,0%)
Inflammatorisk tarmsygdom	442 (9,6%)	143 (9,6%)	148 (9,8%)	151 (9,5%)
ITP	21 (0,5%)	9 (0,6%)	9 (0,6%)	3 (0,2%)
Kawasakis sygdom	52 (1,1%)	19 (1,3%)	17 (1,0%)	16 (1,0%)
Morphea	102 (2,2%)	35 (2,3%)	35 (2,2%)	32 (2,2%)
Multipel sklerose	33 (0,7%)	7 (0,5%)	13 (0,8%)	13 (0,8%)
Psoriasis	225 (4,9%)	61 (4,1%)	84 (5,4%)	80 (5,0%)
Raynaud	245 (5,3%)	94 (6,3%)	66 (4,4%)	85 (5,3%)
Sarkoidose	3 (< 0,1%)	1 (< 0,1%)	1 (< 0,1%)	4 (< 0,1%)
Systemisk lupus erythematosus	21 (0,5%)	9 (0,6%)	9 (0,6%)	3 (0,2%)
Systemisk sklerose	5 (0,1%)	3 (0,2%)	0 (0%)	2 (0,1%)
Uveitis, panuveitis	8 (0,2%)	4 (0,2%)	1 (< 0,1%)	3 (0,2%)
Vaskulitis	2 (< 0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (< 0,1%)

Akronymer: APLA-syndrom, antifosfolipidsyndrom, ITP, idiopatisk trombocytopenisk purpura, AID-autoimmune sygdomme

¨ Vaskulitis omfatter Takayasus sygdom, ANCA-associeret vaskulitis, granulomatose med polyangiitis, mikroskopisk polyangiitis

Tabel 3 Multivariabel logistisk regression for debut af autoimmun sygdom i opfølgningsfasen

Karakteristisk	ELLER	Nedre 95% CI	Øvre 95% CI	P-værdi
Gruppe A	1,0192	0,9485	1,0952	0,6036
Gruppe B	1,0689	0,9958	1,1474	0,0651
SES-kategori 4–7	1.315	1.1975	1.444	< 0,0001
SES-kategori 8–10	1,8626	1,6939	2,0481	< 0,0001
Køn Mand	0,7391	0,697	0,7837	< 0,0001
Startalder kat 6-10 år	0,8494	0,7804	0,9245	0,0002
Startalder kat 11-15 år	0,9628	0,8878	1,0441	0,3591
Startalder kat >15 år	1,0192	0,9377	1.1077	0,6552

OR odds ratio, SES kat Socioøkonomisk status kategori, kat kategori, y år

Der blev ikke fundet signifikante forskelle i sygdommene mellem grupperne (fig. 1).

I en case-control-analyse inden for gruppe C blev patienter med og uden autoimmune sygdomme matchet med hensyn til køn, alder og social status for at evaluere virkningen af COVID-19 og COVID-vaccination på udviklingen af autoimmune sygdomme (Tabel 3). Analysen viste, at det ikke var signifikant forbundet med en øget risiko for at udvikle en autoimmun sygdom at blive diagnosticeret med COVID-19 indtil juni 2021 (HR 1,092, 95 % CI 0,8501–1,4026, p= 0,491). Modtagelse af mindst én COVID-vaccine var dog forbundet med en statistisk signifikant stigning i risikoen for at udvikle en autoimmun sygdom (HR 1,2323, 95 % CI 1,0721–1,4165, p= 0,0033).

(Tabel 4).

Baseret på en baseline-risiko på 0,9 % svarer hazard ratioen på 1,2323 til en absolut risikostigning på 0,21 %.
Det gennemsnitlige tidsinterval mellem vaccination og debut af autoimmun sygdom var 8,74 måneder (IQR: 4,73-13,11).

Diskussion

Det foreliggende retrospektive studie viser banebrydende forskning, der undersøger den potentielle sammenhæng mellem COVID-19-infektion, vaccination og udvikling af nye autoimmune sygdomme i en stor pædiatrisk population.

Hovedformålet med denne undersøgelse var at undersøge de tidsmæssige tendenser i forekomsten af autoimmune sygdomme

Machine Translated by Google

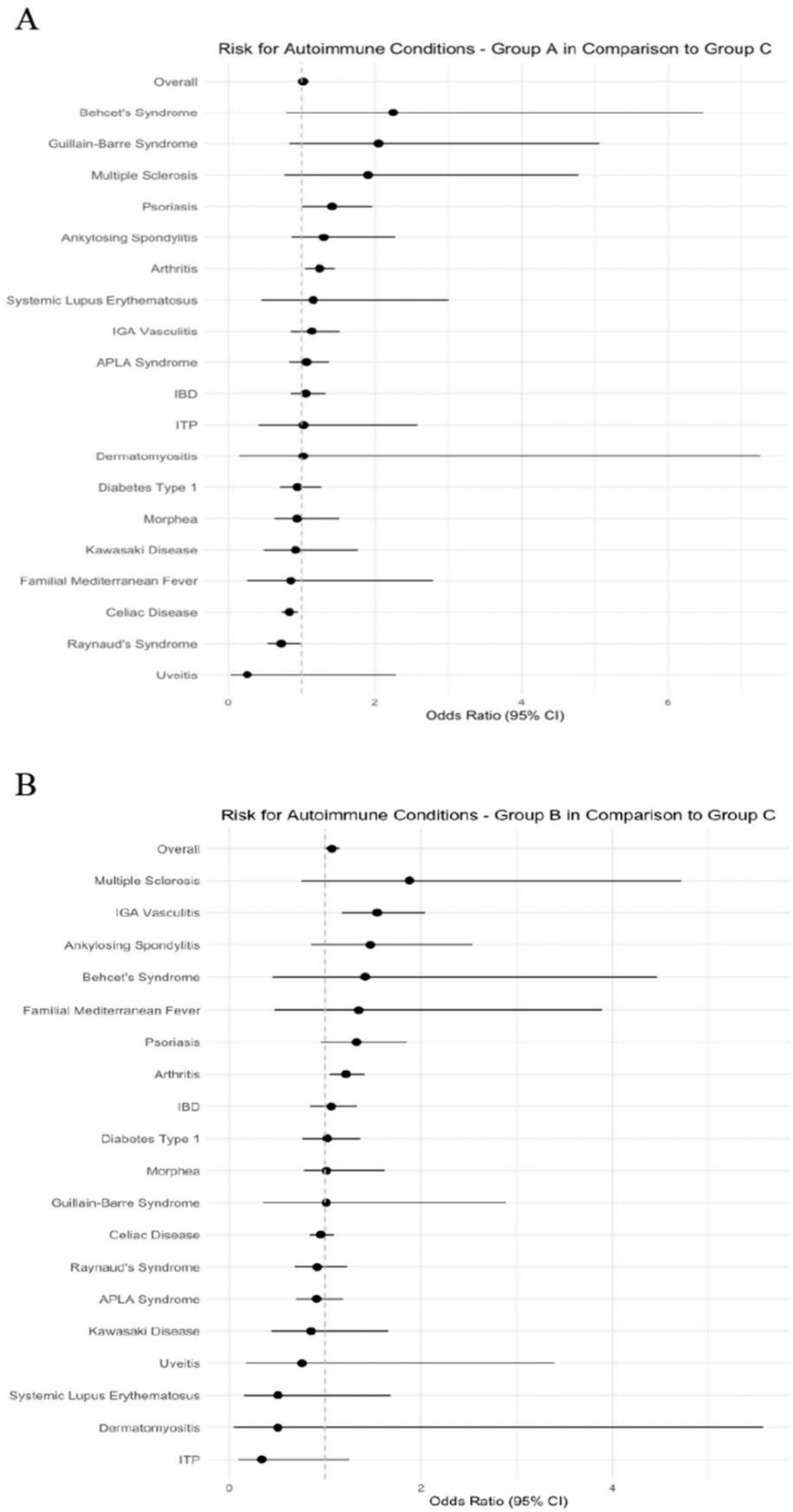

Fig. 1 A og **B** Multivariabel logistisk regressionsanalyse, der sammenligner forekomsten af autoimmune sygdomme mellem Gruppe C (pandemiperiode) og Gruppe A og B (præ-pandemiperioder)

Machine Translated by Google

Tabel 4 Cox-regressionsanalyse af autoimmun sygdomsdebut i forbindelse med COVID-19-infektion og vaccination under pandemiperioden, periode C (2020-2022)

Karakteristisk	HR Nedre 95% CI Øvre 95% CI P-værdi		
COVID indtil juni 2021	1,092 0,8501	1,4026	0,491
Vaccine mod covid	1,2323 1,0721	1,4165	0,0033

sygdomme før og efter COVID-19-pandemiens udbrud.

Ved at undersøge videnskabelig litteratur, der er udgivet siden pandemiens start, er det tydeligt, at COVID-19-infektion er forbundet med nye diagnoser af autoimmune sygdomme.
For eksempel blev der i en nylig systematisk gennemgang af Ramos et al. [9] analyseret 14 studier fra PubMed- og Scopus-databaser (december 2019 til september 2021), omfattende i alt 99 patienter i alderen 37,3 til 64,8 år. Resultaterne tyder på en potentiel sammenhæng mellem SARS-CoV-2-infektion og et spektrum af systemiske og reumatiske autoimmune sygdomme, især vaskulitis og gigt, men også et begrænset antal tilfælde af idiopatisk inflammatorisk myopatier, systemisk lupus erythematosus, sarkoidose, systemisk sklerose og Stills sygdom. Tilsvarende blev der i en nyere undersøgelse af Hileman et al. [10] præsenterede et retrospektivt studie baseret på data fra 74 sundhedsorganisationer, der omfattede en stor population på over 3 millioner voksne diagnosticeret med nye autoimmune sygdomme mellem 1. januar 2020 og 3. marts 2023. De viste, at personer, der havde COVID-19, havde en signifikant øget risiko for at udvikle en autoimmun sygdom inden for et år efter diagnosen sammenlignet med matchede kontrolpersoner (justeret risikoforhold: 1,09, 95% CI: 1,07-1,12). Ud af de 24 vurderede sygdomme blev otte fundet at være forbundet med øget risiko efter infektion med COVID-19. Derudover blev interessen for at undersøge COVID-19's indvirkning på udviklingen af autoimmune sygdomme hos børn yderligere stimuleret af det spændende fænomen kendt som MIS-C, som er unikt for COVID-19. MIS-C er en sjælden, men alvorlig komplikation af COVID-19, der kan påvirke flere organer og deler nogle ligheder med Kawa-sakis sygdom [20].

I den italienske provins Bergamo rapporterede Verdoni et al. en 30-dobbelt stigning i månedlige tilfælde af Kawasaki-sygdom under toppen af COVID-19-pandemien (februar til april 2020) [21]. På baggrund af dette antog vi, at en lignende stigning kunne have fundet sted i andre regioner i Israel. Desværre gav vores analyse af odds ratioen for forekomsten af Kawasaki-sygdom før og efter COVID-19-pandemiens begyndelse ikke statistisk signifikante resultater. Denne uoverensstemmelse kan stamme fra det faktum, at MIS-C-tilfælde, som ofte involverer hurtig forværring og systemisk chok, blev behandlet direkte på hospitaler og er muligvis ikke blevet registreret i MHS-databasen. Det er vigtigt at bemærke, at MHS-databasen primært indsamler data fra klinikker i lokalsamfundet og praktiserende læger i organisationen. Derfor afspejler den muligvis ikke fuldt ud tilfælde, der kræver hospitalsindlæggelse, såsom dem, der involverer alvorlig MIS-C. Denne udelukkelse af hospitalshåndterede MIS-C-tilfælde kan potentielt påvirke vores resultater, da det kan have ført til en undervurdering af den samlede forekomst af alvorlige inflammatoriske tilstande under COVID-19-pandemien. En anden mulig forklaring på denne uoverensstemmelse er, at nogle MIS-C-tilfælde ved COVID-pandemiens begyndelse fejlagtigt blev diagnosticeret som Kawasakis sygdom, hvilket førte til øget tidlig rapportering af forekomst af Kawasakis sygdom i den periode. Den reducerede eksponering for andre infektiøse agenser, især vira, under social isolation kan utilsigtet have beskyttet befolkningen mod at udvikle autoimmune sygdomme såsom Kawasakis sygdom, som potentielt er forbundet med virusinfektioner [22]. Endelig, da vores undersøgelse udelukkende fokuserede på Kawasaki-diagnoser og ikke på MIS-C, er det tænkeligt, at selvom forekomsten af Kawa-saki-tilfælde forblev stabil, kan der have været en stigning i tilfælde, der opfyldte de kliniske kriterier for MIS-C under COVID-19-pandemien. Vi anerkender, at fremtidig forskning, der inkorporerer hospitalsjournaler eller nationale registre over MIS-C-tilfælde, ville give en mere omfattende forståelse af COVID-19-pandemiens indvirkning på både Kawasakis sygdom og MIS-C-forekomsten.

I modsætning til resultater i eksisterende litteratur afslørede vores undersøgelse ingen statistisk signifikante ændringer i den samlede forekomst af autoimmune sygdomme blandt pædiatriske populationer, hverken før eller efter COVID-19-pandemiens udbrud. En potentiel forklaring på denne uoverensstemmelse er, at tidligere undersøgelser ikke har fokuseret på pædiatriske populationer, og disse sygdomme er endnu sjældnere i yngre aldersgrupper. Desuden var børn mindre tilbøjelige end voksne til at udvikle alvorlig sygdom fra COVID-19, hvilket tyder på, at immunresponset på COVID-19-infektion er forskelligt mellem voksne og den pædiatriske population. Denne forskel kan også have påvirket udviklingen af AI-sygdomme [23].

Vores undersøgelse viser dog, at visse specifikke sygdomme, såsom cøliaki, faktisk blev diagnosticeret hyppigere under pandemien sammenlignet med i perioden før pandemien. Cøliaki er en autoimmun sygdom udløst af gluten, et protein, der findes i hvede, byg og rug. Det beskadiger tyndtarmen og forårsager symptomer, herunder mavesmerter, oppustethed, diarré, træthed og vægttab. Et retrospektivt studie på et tertiært tyrkisk hospital udført af Cakir et al. gav sammenlignelige resultater [24]. Specifikt ...

Machine Translated by Google

fandt en signifikant stigning i nye tilfælde af cøliaki hos børn under COVID-19-pandemien sammenlignet med perioden før pandemien. Det er vigtigt at bemærke, at deres undersøgelse ikke fandt direkte bevis for COVID-19-infektion hos patienter diagnosticeret med cøliaki under pandemien. Med udgangspunkt i tidligere forskning foreslog Cakir et al., at langvarig eksponering for SARS-CoV-2 i mave-tarmkanalen kan forstyrre tarmintegriteten og bidrage til udviklingen af cøliaki. Forskerne antyder, at dette kan føre til dysbiose og øget tarmpermeabilitet, hvilket tillader skadelige antigener at trænge ind i blodbanen og udløse en inflammatorisk reaktion, der kan bidrage til udviklingen af cøliaki.

Derudover viser vores undersøgelse en øget diagnose af Raynauds fænomen under COVID-19-pandemien. Raynauds fænomen (RP), der rammer omkring 5% af befolkningen, er ofte primært, men kan være sekundært til andre tilstande [25]. Der er evidens i litteraturen, der forbinder både COVID-19-infektion og vaccination med tilfælde af systemisk sklerose og RP [9, 26, 27]. Interessant nok har pædiatriske patienter vist en tidsmæssig sammenhæng mellem frostknuder og COVID-19, svarende til RP, med akroiskæmiske læsioner i fingre og tæer [28].

Vores resultater styrker beviserne for, at pandemiens udbrud er forbundet med RP. Den underliggende mekanisme, hvorved virussen forårsager disse akroiskæmiske læsioner, er dog stadig uklar.

I modsætning hertil var der et fald i diagnoseraterne for en delmængde af sygdomme under pandemien, såsom gigt. Gigtsygdomme blev diagnosticeret cirka 20 % hyppigere i perioden før pandemien sammenlignet med pandemien. Omvendt har nyere undersøgelser, der undersøger forholdet mellem COVID-19 og inflammatorisk gigt hos voksne, vist, at det modsatte er sandt. En retrospektiv analyse af over 2 millioner colombianske sygeforsikringsjournaler foretaget af Marin et al. afslørede en bemærkelsesværdig stigning i diagnoser af leddegigt efter pandemien, især blandt kvinder i alderen 51-60 år. I modsætning hertil forblev forekomsten af leddegigt relativt stabil blandt yngre voksne i alderen 18-30 år [29]. Desuden blev forekomsten af nye tilfælde af reaktiv gigt og leddegigt i den tidligere citerede undersøgelse af Hileman et al. ikke påvirket af COVID-19-infektion [10]. Den høje forekomst af reaktiv gigt efter virusinfektioner i den pædiatriske population tyder på, at den beskyttende effekt af social isolation under pandemien, ved at begrænse eksponering for smitsomme infektioner, kan have bidraget til faldet i tilfælde. Yderligere forskning i pædiatriske populationer er nødvendig for bedre at forstå dette problem [30].

I den anden fase undersøgte vores undersøgelse COVID-19-pandemiperioden, startende fra januar 2020 til undersøge potentielle sammenhænge mellem COVID-19-infektion eller -vaccination og udviklingen af autoimmune sygdomme. Som tidligere nævnt var denne undersøgelse dog begrænset til perioden før juli 2021 på grund af bekymringer vedrørende nøjagtigheden af COVID-19-testning og journalføring. Den begrænsede varighed af dataindsamling medførte visse begrænsninger for senere resultater.

Det er også vigtigt at erkende, at for sjældne udfald, såsom juvenil dermatomyositis (n = 5), kan vores resultater relateret til COVID-19-infektion være underdimensionerede. Derfor bør fund relateret til disse specifikke tilstande fortolkes som udforskende. Større undersøgelser er nødvendige for at bekræfte disse observationer og for at give mere robust evidens vedrørende sammenhængen mellem COVID-19-infektion og disse sjældne autoimmune sygdomme.

Hvis COVID-19-infektion ikke øgede risikoen for autoimmune sygdomme viste vaccinationer en signifikant øget risiko for at udvikle autoimmune sygdomme med over 23 %.

Med hensyn til den potentielle sammenhæng med COVID-19-vaccinen er disse resultater i overensstemmelse med den nuværende litteratur, som etablerer en årsagssammenhæng mellem vaccinen og udviklingen af langsigtede bivirkninger, især autoimmune sygdomme [31]. De primære mekanismer, der foreslås for vaccineinduceret autoimmunitet efter SARS-CoV-2-vaccination, omfatter molekylær efterligning, dannelse af autoantistoffer og vaccineadjuvansers rolle [32].

Caserapporter og forskning på voksne populationer bliver stadig mere talrige og viser en sammenhæng mellem autoimmune fænomener og COVID-19-vaccinen [16, 31-33]. I modsætning hertil er forskning på pædiatriske populationer mindre omfattende, men nye rapporter viser også en stigning i autoimmune fænomener hos børn efter COVID-19-vaccinen, såsom MIS-C [33], transvers myelitis [34], myasthenia gravis [35], systemisk lupus erythematosus [36] og IgA-vaskulitis [37]. Tilsvarende viste vores undersøgelse en betydeligt højere forekomst af nye autoimmune sygdomsdiagnoser blandt vaccinerede pædiatriske forsøgspersoner sammenlignet med deres uvaccinerede modparter, hvilket repræsenterer en øget risiko på næsten 40 % i undersøgelsesperioden fra januar 2020 til december 2023.

Vi anerkender, at den observerede stigning i diagnoser af autoimmune sygdomme blandt vaccinerede børn kan være påvirket af faktorer som øget brug af sundhedsydelser og øget forældrenes adfærd med at søge lægehjælp. Vaccinerede børn kan have hyppigere lægekontakter, og forældre, der vælger vaccination, kan være mere årvågne med at søge lægehjælp til deres børn. Det er udfordrende at justere for disse potentielle konfoundere i et retrospektivt databasestudie. Selvom vi ikke havde direkte målinger af disse adfærdsmønstre, er det

Machine Translated by Google

Det er vigtigt at bemærke, at forekomsten af autoimmune sygdomme hos børn er lav. Fremtidige prospektive undersøgelser er berettigede til mere præcist at vurdere den årsagssammenhæng mellem COVID-19-vaccination og udvikling af AI-sygdomme, samtidig med at der kontrolleres for disse potentielle bias.

Den tidsmæssige sammenhæng mellem COVID-19-vaccination og debut af autoimmune sygdomme er et vigtigt aspekt for at forstå potentielle sammenhænge. I vores kohorte observerede vi et median tidsinterval på 8,74 måneder (IQR: 4,73-13,11) mellem vaccination og debut af autoimmune sygdomme. Dette relativt lange interval står i mærkbar kontrast til resultater fra andre undersøgelser. For eksempel rapporterede Rodríguez et al. i en systematisk gennemgang af 928 voksne tilfælde en median periode på otte dage (IQR: 3 til 14) mellem COVID-19-vaccination og debut af autoimmune eller autoinflammatoriske tilstande, hvilket fremhæver et meget kortere interval sammenlignet med vores kohorte [38]. Tilsvarende observerede Yang et al. fandt, at den mediane debuttid for antineutrofil cytoplasmisk antistof-associeret vaskulitis (AAV) efter vaccination var 12 dage (interval: 1-77 dage) efter den første dosis og 14 dage (interval: 1-60 dage) efter den anden dosis, hvilket yderligere indikerer et kortere interval end vores fund [39]. Disse undersøgelser indikerer, at debuten af autoimmune sygdomme efter COVID-19-vaccination kan variere meget, hvor mange tilfælde forekommer inden for dage til uger, i modsætning til det længere mediane interval observeret i vores kohorte. Det skal dog bemærkes, at vores undersøgelse omfattede et bredere spektrum af autoimmune sygdomme, herunder sjældne og mindre undersøgte tilstande i den pædiatriske population, hvilket også kan bidrage til den observerede variation i latenstid sammenlignet med undersøgelser, der fokuserer på specifikke, mere almindelige autoimmune sygdomme. Specifikt er yderligere forskning kritisk nødvendig for at forstå de faktorer, der bidrager til disse forskelle i pædiatriske populationer, herunder variationer i undersøgelsespopulationer, specifikke autoimmune sygdomme og potentielle underliggende mekanismer.

Desuden er det afgørende at overveje den absolutte risikoforskel, selvom vores undersøgelse viste en statistisk signifikant hazard ratio på 1,23 for autoimmune sygdomme efter vaccination. Baseret på en baseline-risiko på 0,9 % i den uvaccinerede gruppe, svarer hazard ratioen på 1,23 til en øget risiko på 1,1 % i den vaccinerede gruppe. Dette resulterer i en absolut risikoforskel på 0,21 %. Denne absolutte risikoforskel er statistisk signifikant, men repræsenterer en relativt beskeden stigning. Det er vigtigt at overveje de kliniske implikationer af dette fund. Selvom en stigning på 0,21 % kan være statistisk bemærkelsesværdig i en stor population, er det afgørende at afveje denne risiko mod de veletablerede fordele ved COVID-19-vaccination.

COVID-19-vaccination af børn har vist betydelige fordele, især med hensyn til at reducere forekomsten af alvorlige COVID-19-relaterede udfald. En systematisk gennemgang og metaanalyse offentliggjort i JAMA Pediat-rics viste, at to-dosis mRNA COVID-19-vaccination til børn i alderen 5 til 11 år var forbundet med lavere risiko for SARS-CoV-2-infektioner, symptomatiske infektioner, hospitalsindlæggelser og multisysteminflammatorisk syndrom hos børn (MIS-C) [40].

Derudover rapporterede et studie i Nature Communications med 5,1 millioner børn i England en gunstig sikkerhedsprofil for COVID-19-vacciner, uden øget risiko for bivirkninger hos 5-11-årige og kun et lille antal yderligere tilfælde af myokarditis hos 12-17-årige efter vaccination [41].

Derudover indikerede forskning offentliggjort i JAMA Network Open, at COVID-19-vaccination var forbundet med reduceret risiko for post-COVID-19-symptomer hos børn, hvilket tyder på fordele ud over beskyttelse mod akut infektion [42].

Samlet set understøtter evidensen effekten og sikkerheden af COVID-19-vaccination hos børn og fremhæver dens rolle i at forebygge alvorlig sygdom, reducere antallet af hospitalsindlæggelser og afbøde langsigtede komplikationer forbundet med SARS-CoV-2-infektion.

Den lave forekomst af autoimmune sygdomme hos børn understreger yderligere behovet for nøje overvejelse af risiko-fordel-forholdet. Yderligere undersøgelser er nødvendige for at belyse de mekanismer, hvorigennem vaccinen kan udløse autoimmune reaktioner.

Konklusion

Dette retrospektive studie giver værdifuld indsigt i den potentielle sammenhæng mellem COVID-19-infektion, vaccination og udviklingen af nye autoimmune sygdomme i en pædiatrisk population. Selvom vi ikke observerede en samlet stigning i forekomsten af autoimmune sygdomme under COVID-19-pandemien, afslørede vores analyse en bekymrende forhøjet sammenhæng med udvikling af autoimmune sygdomme efter COVID-19-vaccination. Selvom der ikke blev fundet nogen signifikant sammenhæng mellem COVID-19-infektion og udviklingen af autoimmune sygdomme, berettiger den potentielle sammenhæng med vaccination yderligere undersøgelse.

Resultaterne af denne undersøgelse stemmer overens med nye beviser, der tyder på en potentiel sammenhæng mellem COVID-19 og autoimmune sygdomme, især med hensyn til vaccination. Yderligere forskning er dog nødvendig for at belyse de underliggende mekanismer og bestemme de langsigtede implikationer af disse resultater.

Selvom vores undersøgelse identificerer en potentiel sammenhæng mellem vaccination og udvikling af autoimmune sygdomme, er det afgørende at understrege, at den absolutte risiko forbliver lav. Denne lave absolutte risiko skal omhyggeligt afvejes mod den veletablerede og betydelige

Machine Translated by Google

Fordelene ved COVID-19-vaccination til forebyggelse af alvorlige COVID-19-udfald, herunder MIS-C, hospitalsindlæggelse og død. I betragtning af den potentielle sværhedsgrad af COVID-19-infektion, især i sårbare befolkningsgrupper, opvejer fordelene ved vaccination generelt den potentielle, omend lave, risiko for udvikling af autoimmune sygdomme. Fremtidige studier bør fokusere på at identificere faktorer, der kan øge eller mindske sammenhængen mellem autoimmune sygdomme efter COVID-19-infektion eller vaccination, samt udvikle strategier til tidlig opdagelse og behandling af disse tilstande.

Taksigelser

Forfatterne takker Kahn Sagol Maccabi (KSM) Research and Innovation Center under Maccabi Healthcare Services for den økonomiske støtte til dette studie.

Forfatternes bidrag

Konceptualisering: CF, YAB; metodologi: CF, YAB; formel analyse: AD; finansieringsakssøgning: CF; YAB; supervision: CF, YAB; skrivning—originalt udkast: CF, DA, AD, YAB; skrivning—gennemgang og redigering: CF, DA, AD, YAB; validering: CF, DA, AD, YAB Alle forfattere har læst og accepteret den offentliggjorte version af manuskriptet.

Finansiering

Denne undersøgelse blev finansieret af Kahn Sagol Maccabi Research & Innovation Center, MHS.

Datatilgængelighed

Der blev ikke genereret eller analyseret datasæt i løbet af den aktuelle undersøgelse.

Erklæringer

Etisk godkendelse og samtykke til deltagelse

Ikke relevant.

Konkurrerende interesser

Forfatterne erklærer ingen konkurrerende interesser.

Modtaget: 18. december 2024 Accepteret: 8. april 2025
Published online: 14 May 2025

Referencer

1. Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. COVID-19-pandemien: en global sundhedskrise. Physiol Genomics. 2020;52(11):549–57.
2. Thallapureddy K, Thallapureddy K, Zerda E, Suresh N, Kamat D, Rajasekaran K, et al. Langtidskomplikationer ved COVID-19-infektion hos unge og børn. Curr Pediatr Rep. 2022;10(1):11–7.
3. Hejrati A, Rafiei A, Soltanshahi M, Hosseinzadeh S, Dabiri M, Taghadosi M, et al. Medfødt immunrespons i systemiske autoimmune sygdomme: et potentielt mål for terapi. Inflammopharmacol. 2020;28(6):1421-38.
4. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Virus og autoimmunitet: en gennemgang af den potentielle interaktion og molekylære mekanismer. Virus. 2019;11(8):762.
5. Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. Arkitekturen af SARS-CoV-2 transkriptomet. Cell. 2020;181(4):914-921.e10.
6. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biol- Logi og replikation: implikationer for SARS-CoV-2. Nat Rev Microbiol. 2021;19(3):155–70.
7. Dobrowolska K, Zaryƀska-Michaluk D, Poniedziaÿek B, Jaroszewicz J, Flisiak R, Rzymski P. Oversigt over autoantistoffer i COVID-19-rekonvalescenter. J Med Virol. 2023;95(6):e28864.
8. Gracia-Ramos AE, Martin-Nares E, Hernández-Molina G. Ny indtræden af autoimmune sygdomme efter COVID-19-diagnose. Celler. 2021;10(12):3592.
9. Hileman CO, Malakooti SK, Patil N, Singer NG, McComsey GA. Nyopstået autoimmun sygdom efter COVID-19. Front Immunol. 2024;8(15):1337406.
10. Waseem M, Shariff MA, Tay ET, Mortel D, Savadkar S, Lee H m.fl. Multisystemisk inflammatorisk syndrom hos børn. J Emerg Med. 2022;62(1):28–37.
11. Agnoletti V, Gadani MO, Stobbione P, Lauriano EC, Tamiazzo S, Marchegiani A, et al. Det første tilfælde af systemisk lupus erythematosus (SLE) udløst af COVID-19-infektion. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020;24(18):9695–7.
12. Zebardast A, Hasanzadeh A, Ebrahimian Shiadeh SA, Tourani M, Yahyapour Y. COVID-19: en udløsende faktor for autoimmune sygdomme. Cell Biol Int. 2023;47(5):848–58.
13. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 og autoimmune sygdomme. Curr Opin Rheumatol. 2021;33(2):155-62.
14. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Sikkerhed og effekt af BNT162b2 mRNA Covid-19-vaccinen i 6 måneder. N Engl J Med. 2021;385(19):1761–73.
15. Guo M, Liu X, Chen X, Li Q. Indsigt i nye autoimmune sygdomme efter COVID-19-vaccination. Autoimmun Rev. 2023;22(7):103340.
16. www.btl.gov.il. Sammenfattende rapport om den nationale sundhedsfil i månederne juni-august 2023, israelsk socialsikring (på hebraisk). Tilgængelig fra: http://www.btl.gov.il:80/Mediniyut/Situation/haveruth1/2023/Pages/capitatia_102023.aspx.
17. ICD - ICD-9-CM - international klassifikation af sygdomme, niende revision, klinisk modifikation. 2024. Tilgængelig fra: https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/nchs/icd/icd9cm.htm. Citeret 13. oktober 2024.
18. Israels Sundhedsministerium. Coronavirus-datadashboard. Tilgængelig fra: https://datadashboard.health.gov.il/portal/dashboard/corona. Citeret 8. oktober 2024.
19. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Pædiatrisk multisysteminflammatorisk syndrom tidsmæssigt associeret med SARS-CoV-2-lignende Kawasakis sygdom (Kawa-COVID-19): en multicenterkohorte. Ann Rheum Dis. 2020;79(8):999–1006.
20. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. Et udbrud af alvorlig Kawasaki-lignende sygdom i det italienske epicenter for SARS-CoV-2-epidemien: et observationsbaseret kohortestudie. Lancet. 2020;395(10239):1771–8.
21. Rife E, Gedalia A. Kawasakis sygdom: en opdatering. Curr Rheumatol Rep. 2020;22(10):75.
22. Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risiko- og beskyttelsesfaktorer for COVID-19 sygelighed, sværhedsgrad og dødelighed. Clin Rev Allerg Immunol. 2022;64(1):90–107.
23. Cakir M, Guven B, Issi F, Ozkaya E. Nyopstået cøliaki hos børn under COVID-19-pandemi. Acta Pædiatr. 2022;111(2):383–8.
24. Haque A, Hughes M. Raynauds fænomen. Clin Med. 2020;20(6):580–7.
25. Blum F, Sampath A, Gilbert A, Foulke G. Diffus systemisk sklerose efter COVID-19-infektion. Scand J Rheumatol. 2023;52(1):99–101.
26. Lisy M, Urban N, Brunner-Ziegler S, Weber B, Bauer WM, Dassler E, et al. Tidsmæssig sammenhæng mellem COVID-19-vaccination og Raynauds fænomen: en caseserie. Hum Vaccin Immunother. 2023;19(1):2199653.
27. Garcia-Lara G, Linares-González L, Ródenas-Herranz T, Ruiz-Villaverde R. Frostkyllignende læsioner hos ambulante pædiatriske dermatologiske patienter under COVID-19-udbruddet. Dermatol Ther. 2020 sep;33(5). Tilgængelig fra: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/https://doi.org/10.1111/dth.13516. Citeret 8. oktober 2024.
28. Marín JS, Mazenett-Granados EA, Salazar-Uribe JC, Sarmiento M, Suárez JF, Rojas M, et al. Øget forekomst af reumatoid arthritis efter COVID-19. Autoimmun Rev. 2023;22(10):103409.
29. Ursini F, Ruscitti P, Addimanda O, Foti R, Raimondo V, Murdaca G, et al. Inflammatoriske reumatiske sygdomme med debut efter SARS-CoV-2-infektion eller COVID-19-vaccination: en rapport om 267 tilfælde fra COVID-19- og ASD-gruppen. RMD Open. 2023;9(2):e003022.
30. Yoshimi R, Nakajima H. COVID-19-vaccination og udvikling af autoimmune sygdomme. Intern Med. 2023;62(10):1387–8.
31. Chen Y, Xu Z, Wang P, Li X, Shuai Z, Ye D m.fl. Nyopståede autoimmune fænomener efter COVID-19-vaccination. Immunology. 2022;165(4):386–401.

Machine Translated by Google

32. Safary A, Esalatmanesh K, Eftekharsadat AT, Jafari Nakjavani MR, Khabbazi A. Autoimmune inflammatoriske reumatiske sygdomme post-COVID-19 vac - cination. Int Immunopharmacol. 2022;110:109061.
33. Yousaf AR, Miller AD, Lindsey K, Shah AB, Wu MJ, Melgar M, et al. multisystemisk inflammatorisk syndrom hos børn blandt personer, der gennemførte en primær serie af COVID-19-vacciner med to doser, sammenlignet med dem, der ikke rapporterede nogen COVID-19-vaccination, amerikansk national MIS-C-overvågning. Pediatr Infect Dis J. 2023;42(12):e476–8.
34. Mÿrginean CO, Meliÿ LE, Cucuiet MT, Cucuiet M, Raÿiu M, Sÿsÿran MO. COVID-19-vaccine - en potentiel udløser for MOGAD transversal myelitis hos en teenager - en caserapport og en litteraturgennemgang. Children. 2022;9(5):674.
35. Ramdas S, Hum RM, Price A, Paul A, Bland J, Burke G m.fl. SARS-CoV-2-vaccination og nyopstået myasthenia gravis: en rapport om 7 tilfælde og litteraturgennemgang. Neuromuscul Disord. 2022;32(10):785–9.
36. Nelson MC, Rytting H, Greenbaum LA, Goldberg B. Præsentation af SLE efter COVID-vaccination hos en pædiatrisk patient. BMC Rheumatol. 2022;6(1):81.
37. Ramdani Y, Largeau B, Jonville-Bera AP m.fl. COVID-19-vaccination som en udløser af IgA-vaskulitis: et globalt lægemiddelovervågningsstudie. J Rheumatol. 2023;50:564–7.
38. Rodríguez Y, Rojas M, Beltrán S, Polo F, Camacho-Domínguez L, Morales SD, et al. Autoimmune og autoinflammatoriske tilstande efter COVID-19-vaccination. Nye caserapporter og opdateret litteraturgennemgang. J Autoim - mun. 2022;132:102898.
39. Yang Y, Xiong Y, Xu G. Ny indsigt i antineutrofil cytoplasmisk antistofassocieret vaskulitis set fra perspektivet af COVID-19-vaccine - tion. Clin Exp Immunol. 2023;213:301–9.
40. Watanabe A, Kani R, Iwagami M, Takagi H, Yasuhara J, Kuno T. Assess - Analyse af effekt og sikkerhed af mRNA COVID-19-vacciner hos børn i alderen 5 til 11 år: en systematisk gennemgang og metaanalyse. JAMA Pediatr. 2023;177:384.
41. Copland E, Patone M, Saatci D, Handunnetthi L, Hirst J, Hunt DPJ, et al. Sikkerhedsresultater efter COVID-19-vaccination og -infektion hos 5,1 millioner børn i England. Nat Commun. 2024;15:3822.
42. Yousaf AR, Mak J, Gwynn L, Lutrick K, Bloodworth RF, Rai RP m.fl. COVID-19-vaccination og risiko for symptomer på post-COVID-19-tilstand hos børn i alderen 5 til 17 år. JAMA Netw Open. 2025;8:e2459672.

Udgiverens bemærkning

Springer Nature forholder sig neutral med hensyn til jurisdiktionelle krav i offentlig - færdiggjorte kort og institutionelle tilhørsforhold.